

· 国外医学报道 ·

乳腺癌预后相关分子标记物的研究进展

资料来源: O'Shaughnessy J A. *N Engl J Med*, 2006, 355: 615-617.

20 多年以来, 淋巴瘤的分类和治疗是根据肿瘤的分级确定的, 而乳腺癌的分类及其处置很大程度上是基于解剖学确定的。肿瘤的大小和腋窝淋巴结受累情况在诊断时常被作为评估患者全身微小转移情况, 以及判断是否应用辅助化疗的依据。

占乳腺癌总数三分之二的激素受体阳性患者是否需要接受辅助化疗以降低肿瘤复发率是肿瘤学医师们需要经常面对的一个问题。虽然组织学上为高分级和低分级的激素受体阳性乳腺癌在预后和自然转归方面存在根本差异, 但目前统一的指导方针推荐对雌激素受体(ER)阳性、淋巴结阴性且肿瘤直径大于 1 cm 的患者可考虑施行辅助化疗。然而回顾性研究结果提示: 辅助化疗不能使 ER 强阳性患者获益(不考虑淋巴结状态), 相反使得那些 ER 低表达的患者有所获益。这些发现提示应该使用解剖学这一生物学的基本技术来判断肿瘤预后和辅助化疗的收益。

近年来, 大量不断发生变化的乳腺癌亚型逐渐被学者们认识并被当作相对独立的疾病而接受生物学的治疗。HER-2 阳性的乳腺癌是一种特殊类型, 使用曲妥单克隆抗体可以显著提高这种类型的早期乳腺癌患者生存率。曲妥单克隆抗体是一种与标准化疗药物联用可阻断 HER-2 信号传导的单克隆抗体。加用曲妥单克隆抗体可增加患者受益预示着未来研究的发展方向, 使得其他生物学定义的亚型逐渐成为辅助化疗试验的焦点。

基因表达谱分析帮助我们认识到乳腺癌的治疗与其生物多样性相关。目前有许多基于这种方法的预测指标。第 1 种方法是内部亚型分类法, 它使用基因表达谱区分乳腺癌中癌细胞的来源——源自腔细胞(ER 阳性)还是基底细胞(缺乏 ER、PR、HER-2 表达), 亦或肿瘤是否 HER-2 阳性。第 2 种是基于微阵列的预测, 这种方法是用 70 种特定相关基因的表达水平来预测早期乳腺癌患者的预后(复发风险)。预后差的指标表明那些调控细胞周期、浸润、微转移和血管生成的基因过度表达。第 3 种方法通过计算复发评分值进行预测, 评分值来源于福尔马林固定、石蜡包埋的组织经逆转录-多聚酶链反应(RT-PCR)获得的 21 种特定基因表达水平。该预测法将淋巴结阴性、ER 阳性的乳腺癌按等级区分为复发高度危险、中度危险和低度危险 3 大类。第 4 种预测法是基于损伤-应答的基因表达, 这种标记物通过正常成纤维细胞和血细胞的细胞培养获得, 这种方法获得的结果与临床病理指标相比提高了早期乳腺癌的危险程度, 因此那些激活了基质再造、细

胞迁移和血管生成旁路的患者较无上述现象的患者远处转移发生率更高。第 5 种预测法通过测定编码同源框 13 和编码白介素 17B 受体的 2 种特定基因的表达比率得到。这种预测法使用 RT-PCR 技术对福尔马林固定、石蜡包埋的组织进行测定,进而判定那些经过他莫昔芬治疗的淋巴结阴性、ER 阳性女性患者的复发几率。

诊断技术的进步促进了国际乳腺癌研究机构的发展并导致了“微阵列在淋巴结阴性患者中的应用以避免化学治疗(MINDACT)”和“试验指导个体化治疗(TAILORx)”研究的开展。这些研究将使用 70 种基因谱和复发评分两个指标来分别判定哪些 ER 阳性、淋巴结阴性的乳腺癌患者将从辅助化疗中获益,哪些复发风险极低的患者使用辅助化疗可能不会改善其预后的问题。这些结果可能会改变现今的标准医疗实践活动,因此将来接受辅助化疗的 ER 阳性患者会比目前减少 30% ~ 50%。

在乳腺癌预后指标方面的相关文献中,Fan 等报道了 5 种预测乳腺癌复发危险的方法。他们将这些预测法应用于一个由 295 名患者组成的包括基因表达和临床转归的数据库中,其中有 4 种预测指标在预测复发和死亡方面结果高度一致。基于 2 种基因表达比率的预测指标与其他指标的结果不一致,但是这个指标被设计成预测他莫昔芬治疗获益评估指标而不是单纯 ER 阳性仅接受局部治疗患者预后的判断指标。在这个数据库中,仅有 40 名患者接受了他莫昔芬治疗。

这项研究受限于包含 295 名只接受局部治疗患者的数据库设计——这些患者的预后可被准确地判断,并且这些接受他莫昔芬治疗、普通化学治疗或者两种治疗均接受的患者,其疾病自然转化规律可能受一项或多项干涉因素的影响而发生改变,因此使用基因表达测定来判断预后就显得不太可靠。另一个不足之处是,这个由 295 名患者多基因表达测定以判断其预后效能得到的数据库是一个较小样本量的基因表达数据库。70 种基因和损伤-应答预测指标(例如基因表达截断起始点的选择)被第 1 次用作二级指标。正如作者文中指出,在检测中的矫正会导致试验中无复发生存率预测的多因素分析结果产生正向偏倚。

在多大范围内使用这些一致的基因表达预测标记物对早期乳腺癌的治疗有指导作用呢? 这些标志物是否比目前标准预后因子及判断治疗效果因子实用价值更高? 这些预测标志物在高危复发患者鉴定方面有很好的一致性,以致于每一种预测方法都预示 ER 阴性、HER-2 阳性,或者 ER 阳性且肿瘤恶性程度高的患者预后较差。大部分癌症分级高的患者被认为与高复发风险相关而接受了辅助化疗,因此没有必要再用多基因分级法检测这些患者。此外,Fan 等进行的多变量分析结果提示:多基因表达检测判断预后的功效不依赖于包括肿瘤分级在内的一些标准预后因素。然而这项检测中没有包括对 ER、PR 表达状态的定量检测以及对 HER-2 的表达状态、有丝分裂速度或淋巴-血管浸润是否存在的评估。另一些

可获得的常规组织病理学的肿瘤特征却提供了重要的预后信息(特别是对那些中间分级的乳腺癌,疾病的自然转归最易在同一等级内发生变化),因此就目前情况看,几百种基因表达水平定量分析的结果与标准的易获得的组织病理学预后因素分析结果相比较,其在癌症微转移、侵袭性潜能及对个体化治疗反应等方面,并不能提供更多有效信息。

基因表达指标在临床是否最终还要通过实践证实:如果推荐使用有潜在可能延长寿命的辅助内分泌治疗、化学治疗或者两者联用,必须基于疾病的生物学特征,而且这些判断因素必须是可重复性操作且真实可信的。文献中有大量激素受体和 HER-2 状态不一致的测量数据,还有一些存在假阳性及假阴性的结果,并且一些有经验的病理学家也不同意文献中对乳腺癌的人为分级,尤其是那些中间分级状态的乳腺癌。尽管在包括所有标准临床病理学因素的多因素分析中基因表达测定不能独立判断患者预后,但它可以适用于福尔马林固定、石蜡包埋的组织,在临床进行预后判断时能提供高度可重复的预后信息。因此 4 种一致性预测因子和复发评分预测因子还是鼓舞人心的,因为复发评分预测使用了福尔马林固定、石蜡包埋的组织标本(其避免了处理和保存新鲜组织的麻烦)和 RT-PCR 技术。

也许最主要的是通过各种预测指标建立的细胞主要生长调控网络可用分子表达谱识别,并有可能用于鉴定占主导地位的细胞生长发育和存活网络系统(乳腺癌细胞中控制生长和存活的蛋白质网络)。鉴于主要维持癌细胞生存的分子网络调控机制现在还不是十分清楚,所以目前仍存在未能达到最佳治疗的大量 ER 阴性、HER-2 阴性的基底细胞癌和 ER 阳性、肿瘤分级高的癌症患者。随着大量靶向分子抑制剂(无论是从商业渠道或者临床实验领域得到的)的研发问世,对肿瘤生存调控网络的辨识成为迫切需要解决的研究课题。

(柴凡 编译 姜军 范林军 审校)

(收稿日期:2007-06-11)

(本文编辑:罗承丽)